

Szakmai zárójelentés

Az imidazolgyűrű biológiai szerepének modellezése bisz(imidazolil)-, illetve hisztidin-analóg származékok átmenetifém komplexeinek vizsgálatával

A pályázatban megfogalmazott célkitűzésnek megfelelően kutatásaink irányvonalát az adta meg, hogy olyan fémion-ligandum rendszereket tanulmányozzunk, amelyek különböző fémion-metalloprotein kölcsönhatás megértéséhez, a metalloproteinek működésének felderítéséhez adhatnak információkat. A vizsgálataink elsősorban a Cu,Zn-szuperoxid-diszmutáz (SOD) enzim Cu(II)-, illetve Zn(II)-kötőhelyének tanulmányozására irányultak.

Az általánunk tanulmányozott fém-ligandum rendszerek három csoportba oszthatók:

- a) a bisz(imidazolil) csoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok olyan komplex szerkezetek kialakítására alkalmasak, amelyekben a fémionokhoz kötődő donorcsoportok elrendeződése térbelileg modellezheti a SOD enzimben a fémion kötőhelyét
- b) a két- vagy több hisztidint és/vagy aszparaginsavat tartalmazó oligopeptidek az aktív centrum kötőhelyének megfelelő aminosavszekvenciát tartalmaznak, illetve a szekvenciában egy-egy aminosav kicserélése az adott aminosavnak a fémion megkötésében játszott szerepére adhat felvilágosítást
- c) a hisztidinnel analóg, de az aromás gyűrűben eltérő donorcsoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok vizsgálata során arra kaphatunk választ, hogy hogyan befolyásolja a komplexképződést az imidazoltól eltérő aromás gyűrű jelenléte, amely közvetve további információt adhat a hisztidin fémmegkötő szerepéről a metalloproteinekben

1. Vizsgálati módszerek

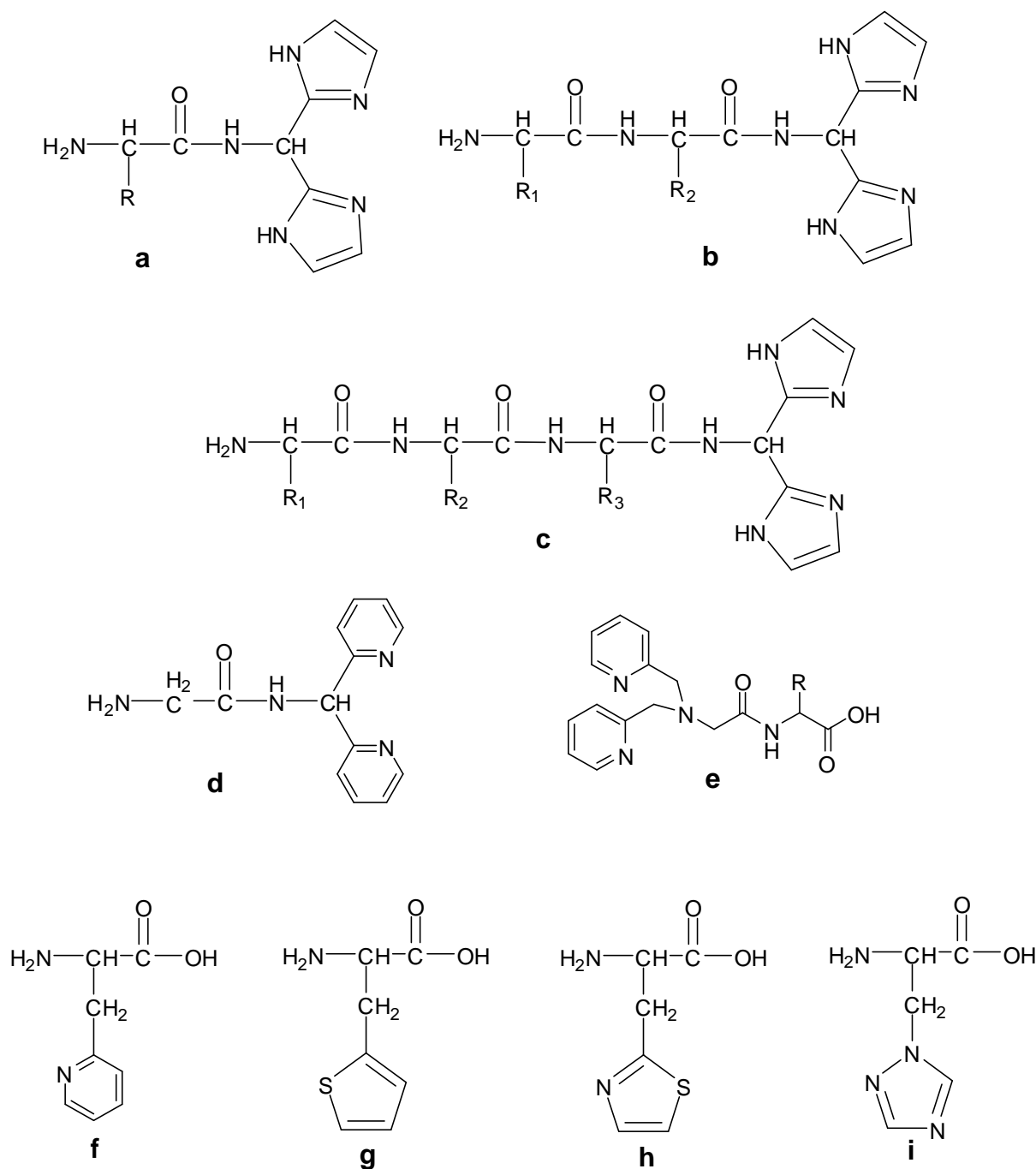
A fenti célkitűzések jól tükrözik, hogy bár az alapvető kutatási célunk a különböző fém-komplexek szerkezetének, stabilitásának meghatározása volt, ahhoz, hogy a megfelelő aminosavszekvenciát, illetve különböző aromás gyűrűt tartalmazó vegyületeket vizsgálni tudjunk, jelentős mértékű szintetikus munkára is szükség volt.

1.1. Oldategyensúlyi vizsgálatok

A különböző fém-ligandum rendszerekben képződő komplexek szerkezetének, stabilitásának megállapításához az oldategyensúlyi vizsgáló módszereket – pH-potenciometria, UV-Vis-, ESR-, CD-, NMR-spektroszkópia, illetve ESI-TOF-MS tömegspektrometria – alkalmaztuk.

1.2. Ligandumok szintézise

A kutatási idő egy részét a ligandumok előállítására fordítottuk. A bisz(imidazolil) csoportot tartalmazó vegyületek egy részét itt helyben, a már kidolgozott oldatfázisú szintézis alkalmazásával újra előállítottuk. A két- vagy több hisztidint tartalmazó peptidek (13 oligopeptid) előállítására nemzetközi együttműködés keretében a Ioannina-i Egyetem (Görögország) Kémiai Tanszékén került sor. A pályázat résztvevője, Kállay Csilla állította elő a ezeket a ligandumokat, a hisztidin-tartalmú védett peptidekre kidolgozott szilárdfázisú peptidszintézis módszerét alkalmazva. A hisztidin analóg – piridin- illetve tienil-gyűrűt tartalmazó – di- és tripeptidek előállítása ugyancsak ezen együttműködés keretében történt. Kállay Csilla a szintézis során a szabad terminális csoportokat tartalmazó peptidekre használt eljárást továbbfejlesztette, és alkalmazta a védett hisztidin-analóg aminosavak beépítésére a peptidláncba. Így két-két hisztidin-analóg aminosavat tartalmazó di- és tripeptidet állított elő.



1. ábra

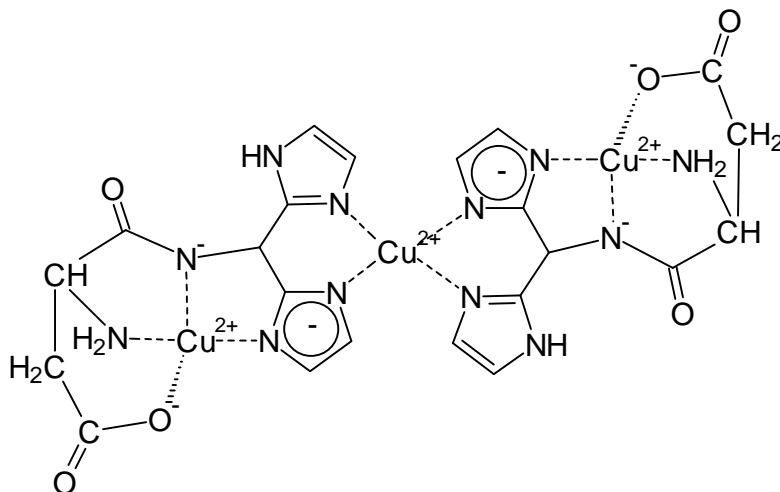
2. Eredmények

2.1. Oldalláncban bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó aminosav- és peptidszármazékok vizsgálata

A bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó vegyületek vizsgálata kb. 15 évre nyúlik vissza. Ezen kutatások célja elsősorban a ligandumok átfmenetifém-komplexeinek oldategyensúlyi vizsgálata volt, amelyek során az oldatban kialakuló komplexek stabilitási állandóit, a komplexek szerkezetét határoztuk meg és a bisz(imidazol-2-il)-csoport jelenlétének hatását vizsgáltuk a peptidszármazékok komplexképzési folyamataira. A bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó legegyszerűbb vegyületek, valamint a különböző aminosav- és dipeptidszármazékok (1.a,b ábra) átmenetifém komplexeinek vizsgálata azt mutatta, hogy a kelátképző helyzetben levő két imidazolcsoport elsődleges fémion-megkötőhely savas tartományban a vizsgált fémionok esetén.

Az aminosav és peptidlánc jelenléte nagyobb pH-n új kötésmód kialakítását teszi lehetővé az $(\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}(\text{Im}))$ donoratomok koordinálódásával. A His-BIMA aminosav-, valamint a GlyLeu-BIMA, LeuGly-BIMA dipeptidszármazékok réz(II)komplexei esetén a lúgos tartományban keletkező $\text{Cu}_3\text{H}_4\text{L}_2$ (His-BIMA), illetve $\text{Cu}_3\text{H}_6\text{L}_2$ (GlyLeu-BIMA, LeuGly-BIMA) hárommagvú szerkezetek negatív töltésű imidazoláto hidat tartalmaznak, amelyek potenciális modelljei lehetnek a SOD-enzim aktív centrumának.

Vizsgálatainkat oldalláncban különböző donorcsoportot, illetve egyre hosszabb peptidláncot tartalmazó bisz(imidazol-2-il) származékok tanulmányozására terjesztettük ki. Az oldalláncban karboxilát-csoportot tartalmazó aminosav-származékok közül az α -Asp-BIMA, α -Glu-BIMA és γ -Glu-BIMA ligandumok vizsgálata történt meg.^{1,2} A karboxilátcsoport a vizsgált fémionok szempontjából gyengén koordinálódó donorcsoporthoz számít, így bizonyos tekintetben a His-BIMA, bizonyos tekintetben az alifás Gly-BIMA ligandumokkal mutatnak hasonló viselkedést ezek a vegyületek. A β -helyzetű karboxilát csoport (α -Asp-BIMA) β -alanin-szerű koordinációval kétmagvú, ligandumhidas komplexeket hoz létre a savas tartományban. Az amidnitrogén deprotonálódásával imidazolhidas kétmagvú komplexek jönnek létre, hasonlóan a Gly-BIMA-hoz. Erősen lúgos tartományban azonban az α -Asp-BIMA és az α -Glu-BIMA esetén a His-BIMA-hoz hasonlóan feltételezhető az imidazol gyűrűpirrol típusú nitrogénjének deprotonálódása, és imidazolátohidas hárommagvú komplexek képződése (2. ábra). Ez utóbbi komplexekben a réz(II)-ionok környezete hasonló a SOD enzim aktív centrumának Zn(II)-kötőhelyéhez.



2. ábra

A Zn(II)- és Ni(II)-ionokat és a fenti ligandumokat tartalmazó rendszerekben savas tartományban a bisz(imidazolil) koordináció jellemző. Az amidnitrogén deprotonálódása mindkét fémion esetén feltételezhető. A Ni(II)-ionok jelenlétében a Cu(II)-ionhoz hasonlóan kétmagvú komplexek képződnek, és a vizsgált rendszerekben megjelennek a síknégyzetes szerkezetű komplexek is.

A dipeptidszármazékok vizsgálatát az oldalláncban erősen koordinálódó donorcsoporthoz tartozó HisPhe-BIMA, illetve PheHis-BIMA ligandumokkal folytattuk.³ Az N-terminális hisztidint tartalmazó HisPhe-BIMA vegyületben a láncvégi hisztidin "hisztaminszerű" koordinációja és bisz(imidazolil)-csoport egyidejű kötődése ligandumhidas kétmagvú komplexek kialakulását eredményezi. Ez a kötődési mód gátolja, de nem akadályozza meg az amidnitrogén deprotonálódását. A közbelső helyen hisztidint tartalmazó ligandum (PheHis-BIMA) esetén "GlyHis"-szerű koordináció kialakulására van lehetőség, amely stabilis hárommagvú komplexek képződéséhez vezet gyengén lúgos tartományban. A pirroltípusú imidazolnitrogén deprotonálódása azonban egyik esetben sem mutatható ki, nem jelennek meg imidazolátohidas hárommagvú komplexek.

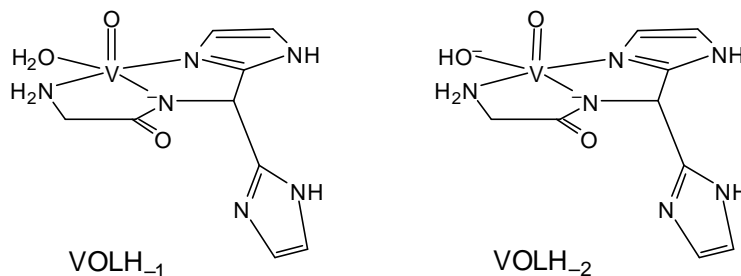
A peptidlánc hosszának növelése a potenciális donorcsoportok számának és így a ligandumok lehetséges koordinációs módjainak számát növeli. Ennek felderítésére három tripeptidszármazék (1.c ábra), a GlyIleGly-BIMA, AlaPheGly-BIMA és GlyGlyHis-BIMA vizsgálatát végeztük el.⁴ A GlyGlyHis-BIMA ligandum esetén a deprotonálódási makroállandók mellett a mikroállandókat is meghatároztuk,⁵ és megállapítottuk, hogy a bisz(imidazolil)-csoport két imidazol-N-jének deprotonálódása játszódik le erősen savas tartományban, és ezt követi a hisztidin imidazol-N deprotonálódása pH 6 fölött. Ezen deprotonálódási lépések jóval kisebb mértékben fednek át, mint a korábban vizsgált hisztidin tartalmú dipeptidszármazékok deprotonálódási folyamatai. A három ligandum Cu(II)-, illetve Zn(II)-komplexeinek vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy ebben az esetben is a bisz(imidazolil) rész a fő kötőhely a savas tartományban. A terminális aminos csoport jelenléte azonban módosítja ezt a kötőmódot nagyobb pH-n. Ellentétben a korábban vizsgált aminosav- és dipeptidszármazékokkal, ez nem vezet kétmagvú komplexek képződéséhez, hanem a ligandum háromfogú kötődésével egy makrokelátot tartalmazó egymagvú komplex képződik. Ez a koordinációs mód megnöveli az ML és ML₂ komplexek stabilitását. Ez akadályozza cink(II)komplexek hidrolízisét, míg a réz(II)komplexekben az amidnitrogén deprotonálódása nagyobb pH-n játszódik le, és többmagvú komplexek képződnek. A pH további emelése azonban csapadék képződéséhez vezet, így az nem dönthető el, hogy az amidnitrogének koordinációja képes-e kiszorítani a bisz(imidazolil)-rész kötődését a Cu(II) koordinációs szférájából. A GlyGlyHis-BIMA ligandumban az (NH₂,N⁻,N⁻,N(His) donoratombok koordinációja figyelhető meg pH 6 fölött, ami hárommagvú komplexek képződéséhez vezet. Ennek létezését az ESI-TOF-MS mérés is igazolta. pH 9 felett GlyGlyHis-szerű koordinációval CuH₂L komplex képződik.

A bisz(imidazol-2-il)-csoportot tartalmazó ligandumok Cu(II)-, Ni(II)-, Zn(II)-komplexeinek vizsgálata alapján megállapítható, hogy a koordinálódó oldalláncot nem tartalmazó dipeptidszármazékok, illetve a hisztidint tartalmazó aminosavszármazék lehet potenciális modellje a SOD enzimnek. Így ezen munkát a két ligandum Cu(II)-komplexei SOD-aktivitásának fotometriás és elektrokémiai módszerekkel történő vizsgálatával kívánjuk folytatni. Ugyannakor az is megállapítható, hogy a bisz(imidazol-2-il)-csoport erős fémmegkötő tulajdonsága révén jelentősen megváltoztatja a peptidek koordinációs sajátosságait. Ez az oldalláncbeli csoport a fő fémionkötőhely a savas tartományban, és képes horgonycsoportként elősegíteni az amidnitrogének deprotonálódását és koordinálódását. Hosszabb peptidlánc esetén a C-terminális és N-terminális rész koordinálódásával ligandumhidas, illetve nagyobb pH-n imidazol-hidas többmagvú izomer komplexek képződnek. A bisz(imidazolil) kötődése valamilyen módon a teljes pH-tartományban megfigyelhető, a vizsgált ligandumok esetén egyedül a GlyGlyHis-szerű koordináció képes teljes mértékben kiszorítani a bisz(imidazolil)-rész kötődését a Cu(II) koordinációs szférájából.

2.2. A bisz(imidazolil)-fémion kölcsönhatás tanulmányozásának kiterjesztése egyéb biológiai szempontból jelentős fémionokra

A két imidazolgyűrűt tartalmazó csoport szerkezete alapján feltételezhető volt, hogy a bisz(imidazol-2-il) vegyületek a réz(II)-, nikkel(II)- és cink(II)ionok mellett egyéb átmenetifémionokkal is jelentős kölcsönhatásba lépnek. Ezért ezen vegyületek vizsgálatának másik irányát további, biológiai szempontból is fontos átmenetifémionokkal folytattuk. A legegyszerűbb bisz(imidazolil) származékok (BIM, BIMA), valamint néhány aminosav- és peptidszármazék (Ala-BIMA, Gly-BIMA, GlyLeu-BIMA) VO(IV)-, Mn(II)-, Fe(II)- és Fe(III)-ionokkal alkotott komplexeit tanulmányoztuk. Ezen rendszerek oldategyensúlyi vizsgálatai azt mutatták, hogy mind a négy fémion számára alkalmas kötőhely a bisz(imidazol-2-il)csoport, de a keletkező komplexek stabilitása eltérő. A VO(IV) savas tartományban stabilis 1:1 és 1:2 összetételű komplexeket képez, az imidazolcsoportok koordinációját az ESR paraméterek is alátámasztják. A VO(IV)-ion a bisz(imidazol-2-il)-csoporttal a fenolát-, illetve tiolátcsoportnál gyengébb, de az (NH₂,COO⁻) csoportnál erősebb koordinatív kötés kialakítására képes. A szabad aminos csoport jelenléte az X-BIMA (X = Gly, α-Asp, α-Glu, illetve His) ligandumokban lehetővé teszi az amidnitrogén

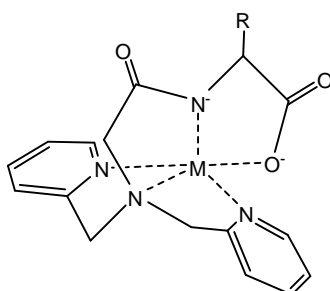
deprotonálódását és koordinálódását is (3. ábra), de az oldalláncok lényegében nem befolyásolják a komplexképzési folyamatokat.⁶



3. ábra

A Fe(II), Fe(III), Mn(II) kötődése kisebb mértékű a kelátképző helyzetben levő két imidazolgyűrűhöz, az MA összetételű komplexek stabilitása a Fe(II) > Fe(III) > Mn(II) sorrendben csökken. Fe(III) esetén már savas, Fe(II) és Mn(II) esetén nagyobb pH-n játszódik le a hidrolízis valamennyi ligandum esetén.

Összehasonlításként különböző típusú, két piridingyűrűt tartalmazó aminosav-származékok vizsgálatát is elvégeztük a négy fémionnal. A Gly-BIMA vegyülettel analóg piridinszármazék, a Gly-BPMA (1.d ábra) VO(IV) és Fe(II)-ionokkal stabilis komplexeket képez a piridingyűrűk kötődésén keresztül. Ez a koordináció elősegíti az amino- és amidcsoportok deprotonálódását, és a peptidszerű koordináció kialakulása valószínűsíthető. A két piridingyűrűt tartalmazó bisz(pikolil) származékokban (1.e ábra) a bisz(pikolil) rész még jobb fémionmegkötő csoportnak bizonyult. A két piridin-N és a tercier amin-N donoratombok koordinációja mind a négy fémion esetén stabilis monokomplexek kialakulásához vezet.



4. ábra

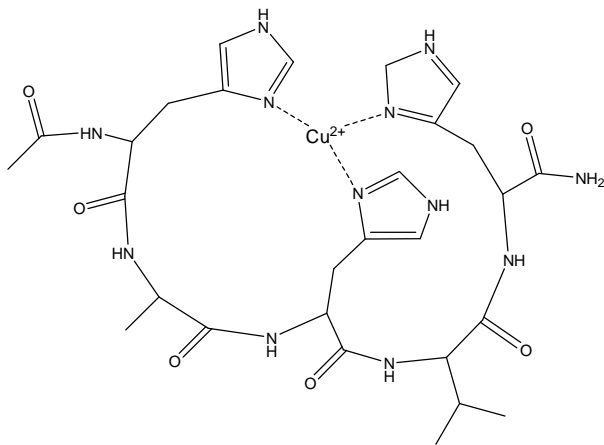
Ez a koordináció nagyobb pH-n is megakadályozza a fémionok hidrolízisét, és feltételezhető az amidnitrogén deprotonálódása és koordinációja is (4. ábra). Ezt a spektrofotometriás spektrumokban is jellegzetes abszorpciós sáv megjelenése kíséri, alátámasztva a koordinációs mód változását. Ez utóbbi eredmények összhangban vannak a korábbi Cu(II)- és Ni(II)-ionokkal végzett vizsgálatok eredményeivel.

2.3. Az aktív centrum fémion kötőhelyét modellező aminosavszekvenciát tartalmazó több hisztidint és/vagy aszparaginsavat tartalmazó oligopeptidek Cu(II)-, Ni(II)- és Zn(II)-komplexei

Az imidazolgyűrű szerepének vizsgálatában más irányt jelentett különböző, a SOD enzim kötőhelyét modellező oligopeptidek szintézise és vizsgálata. 11 több hisztidint, illetve aszparaginsavat tartalmazó terminálisan védett oligopeptid (Ac-HisValHisAlaHisNH₂, Ac-HisAlaHisValHisNH₂, Ac-HisProHisAlaHisNH₂, Ac-HisAlaHisProHisNH₂, Ac-HisValHisGlyHisNH₂, Ac-HisGlyHisValHisNH₂, Ac-HisHisValGlyAsp-NH₂, Ac-HisValGlyAspHis-NH₂, Ac-HisSarHisNH₂, Ac-HisSarHisSarHis-NH₂, Ac-HisSarHisSarHisSarHis-NH₂) és két szabad terminális

csoportokat tartalmazó peptid (PheAspAlaHis, ValIleAspAlaHis) szintézisét, valamint Cu(II)- és Ni(II)-komplexeinek oldategyensúlyi vizsgálatát végeztük el.

Az eredmények alapján megállapítható, hogy hisztidin oldalláncok jelenléte jelentősen növeli a ligandum fémionmegkötő képességet. A hisztidinek kötődése ugyanahhoz a fémionhoz nagymértékben megnöveli az ML komplexek stabilitását, széles pH-tartományban, közel semleges pH-n (a peptidekben levő hisztidinek számától függően) a 2N, 3N, illetve 4N koordinációjú komplex van jelen (5. ábra).



5. ábra

A kialakuló 1:1 összetételű makrokelátot tartalmazó komplexek stabilitása függ a láncban levő hisztidinek és a közöttük levő aminosavak számától. A hisztidinek számának növelése növeli, a hisztidinek közötti távolság növekedése viszont csökkenti a kialakuló makrokelátok, és így az 1:1 összetételű komplexek stabilitását. A legnagyobb stabilitás a HisXaaHisYaaHis szekvenciát tartalmazó peptidok esetén figyelhető meg. Ugyanakkor nagyobb pH-n végbemegy az amidnitrogének deprotonálódása és koordinálódása mindkét fémion esetén. A szarkozin jelenléte a peptidláncban azonban jelentősen visszaszorítja vagy meg is akadályozza ezt a folyamatot, így ezen ligandumok esetén a fémionok hidrolízise játszódik le lúgos közegben. A komplexképződési folyamatok során izomer szerkezetek jelenléte valószínűsíthető, amit a spektroszkópiás vizsgálatok is alátámasztanak.^{7,8} A munka folytatásaként a nagy stabilitású CuL komplexek SOD aktivitásának vizsgálatát kívánjuk elvégezni fotometriás és elektrokémiai módszerekkel.

A szabad terminális aminos csoportot tartalmazó peptidekben az aszparaginsav jelenléte jelentősen befolyásolja a komplexképződési folyamatokat. Az XaaYaaAsp, illetve XaaAsp szekvencia részvételével ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-$), illetve ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-$) koordináció, míg a C-terminális rész koordinálódásával ($\text{N}(\text{Im}), \text{N}^-, \text{N}^-$) koordináció kialakulására van lehetőség, ami kétmagvú komplexek képződéséhez vezet.⁹

A fenti vizsgálatok kiegészítéseként az aszparaginsavat és/vagy glutaminsavat tartalmazó peptidek (AspGlu, GluAsp, Asp₂, Glu₂, Asp₃, Glu₃, Asp₄) szisztematikus vizsgálatát is elvégeztük annak megállapítására, hogy az oldalláncbeli karboxilátcsoportok száma, helyzete, és a ligandum töltése milyen befolyással van a komplexképző folyamatokra.¹⁰ Megállapítottuk, hogy a 2-5 karboxilátcsoport jelenléte a peptidben növeli annak fémionmegkötő képességét, különösen aszparaginsav-tartalmú peptidok esetén. N-terminális aszparaginsav jelenléte növeli Cu(II)- és Ni(II)-ion esetén az ML komplex stabilitását. A Ni(II)-dipeptid rendszerekben a biszkomplexek képződése is jelentős, de a nagyobb tagszámú peptidok esetén – a nagy negatív töltés miatt – ezek jelenléte nem volt megfigyelhető. A harmadik helyen levő aszparaginsav általában elősegíti az amidnitrogének deprotonálódását, de a növekvő negatív töltés ezzel ellentétes hatású, így az Asp₄ ligandumnál már ez a stabilizáló hatás nem figyelhető meg. Ugyanakkor a 3. helyen levő aszparaginsav megakadályozza a következő amidnitrogén deprotonálódását Ni(II)-ion esetén is, az ($\text{NH}_2, \text{N}^-, \text{N}^-, \beta\text{-COO}^-$) koordinációjú síknégyszetes komplex az uralkodó a lúgos tartományban.

2.4. Hisztidinnel analóg vegyületek átmenetifém komplexei

A fehérjékben nem előforduló α -aminosavak biológiai és toxikológiai tulajdonságainak megismerését egyre nagyobb érdeklődés övezi, mivel a megfelelő természetes aminosav helyettesítése szerkezetileg analóg aminosavval a peptidek biológiai aktivitásában drámai változást eredményezhet. Ez egyúttal további információt jelenthet az adott aminosavnak a biológiai rendszerekben betöltött szerepéről is. Így a kutatásunk negyedik területét olyan hisztidin-analóg aminosavak és peptidek oldategyensúlyi vizsgálata jelentette, amelyben az imidazol-gyűrű helyett piridin- (1.f ábra), tienil- (1.g ábra), tiazolil- (1.h ábra), illetve triazolilgyűrű (1.i ábra) található.

A négy aminosav Cu(II)-, Ni(II)-, Zn(II)- és Cd(II) komplexeinek vizsgálata¹¹ azt mutatta, hogy valamennyi esetben mono- és bisz-komplexek képződnek, amelyek stabilitása a Cu(II) > Ni(II) > Zn(II) > Cd(II) sorrendben csökken. A legjelentősebb kölcsönhatást minden esetben a piridil-alaninnal találtuk. A stabilitási állandók és a spektroszkópiás paraméterek alapján is feltételezhető a piridin-nitrogén és a fémion kölcsönhatása, a ligandum háromfogú koordinációja. A triazolil-alanin esetén is kimutatható az aromás gyűrű koordinálódása, ami polimer szerkezetű komplexek képződéséhez vezet. A másik három hisztidin analóg esetén a koordináció aminosavszerű, az oldallánc jelenléte nincs hatással a komplexképződési folyamatokra. Így az aromás gyűrű hatása az aminosavszerű koordinációra az imidazol > piridin ~ triazolil > tiazolil ~ tienil sorrendben csökken.

Hisztidin tartalmú di- és tripeptidek közül kiugróan nagy stabilitású komplexek képződnek a GlyHis és GlyGlyHis ligandumokkal. Ezért ezekkel a peptidekkel analóg két-két di- és tripeptidszármazékot állítottunk elő a kereskedelmi forgalomban kapható védett piridil-alanin és tienil-alanin felhasználásával, és ezek Cu(II)- és Zn(II)-komplexeit tanulmányoztuk. A komplexképződési folyamatok a piridil-alanin esetén jó egyezést mutatnak a hisztidin-tartalmú peptidekével. Az oldalláncban koordinálódó donorcsoportot nem tartalmazó peptidekhez képest az amid-nitrogén deprotonálódása jóval kisebb pH-n és a tripeptid esetén kooperatív módon játszódik le. Ez a folyamat mind a Cu(II)-, mind a Zn(II)-ion esetén jellemző, a kialakuló (NH₂,N⁻,N(pyr)), illetve (NH₂,N⁻,N⁻,N(pyr)) koordinációjú komplexek dominálnak a semleges és lúgos tartományban, és szerkezetüket az UV-Vis, CD- és NMR-spektroszkópiás vizsgálatok is alátámasztják.

A kutatások eredményeit **11** közleményben foglaltuk össze (össz impakt faktor: **22,78**), valamint 8 előadásban és 11 poszteren mutattuk be magyar és nemzetközi konferenciákon. Emellett számos fiatal kapcsolódott be a munkába, tudományos diákköri, diploma- és szakdolgozati, illetve PhD munka keretében. A fenti területekhez kapcsolódóan a pályázat vezetőjének (Várnagy Katalin) témavezetésével 3 tudományos diákköri dolgozat (egy III. helyezés az Országos Tudományos Diákköri Konferencián), 7 diplomamunka (2 MKE nívódíj) és egy PhD értekezés (Kállay Csilla) készült.

¹ Cs. Kállay, M. Cattari, D. Sanna, K. Várnagy, H. Süli-Vargha, A. Csámpai, I. Sóvágó, G. Micera, *New. J. Chem.*, 2004, **28**, 727-734.

² K. Várnagy, K. Ősz, Cs. Kállay, I. Sóvágó, *Prog. Coord. Chem. and Bioinorg. Chem.*, 2003, **6**, 95-100.

³ K. Ősz, K. Várnagy, H. Süli-Vargha, A. Csámpay, D. Sanna, G. Micera, I. Sóvágó, *J. Inorg. Biochem.*, 2004, **98**, 24-32.

⁴ O. Szilágyi, K. Ősz, K. Várnagy, D. Sanna, H. Süli-Vargha, I. Sóvágó, G. Micera, *Polyhedron*, 2006, **25**, 3173-3182.

⁵ K. Ősz, G. Lente, Cs. Kállay, *J. Phys. Chem.*, 2005, **109**, 1039-1047.

⁶ K. Várnagy, T. Csorba, D. Kiss, E. Garribba, G. Micera, D. Sanna, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2007, 4884-4896.

⁷ Cs. Kállay, K. Várnagy, G. Malandrinos, N. Hadjiliadis, D. Sanna, I. Sóvágó, *Dalton Trans.*, 2006, 4545-4552.

⁸ Cs. Kállay, K. Várnagy, G. Malandrinos, N. Hadjiliadis, D. Sanna, I. Sóvágó, *Inorg. Chim. Acta*, 2008, DOI: 10.1016/j.ica.2008.01.022

⁹ Cs. Kállay, Z. Nagy, K. Várnagy, G. Malandrinos, N. Hadjiliadis, I. Sóvágó, *Bioinorg. Chem. Appl.*, 2007, DOI: 10.1155/2007/30394

¹⁰ Cs. Kállay, I. Sóvágó, K. Várnagy, *Polyhedron*, 2007, **26**, 811-817.

¹¹ K. Várnagy, E. Garribba, D. Sanna, I. Sóvágó, G. Micera, *Polyhedron*, 2005, **24**, 799-806.